

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-262882

(43)公開日 平成5年(1993)10月12日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 G 81/02	NUV	9167-4 J		
B 0 1 J 13/00	E	7310-4 G		
C 0 8 F 220/56	MNC	7242-4 J		
226/06	MNL	7242-4 J		
293/00	MRC	7142-4 J		

審査請求 未請求 請求項の数 1(全 4 頁)

(21)出願番号 特願平4-16114

(22)出願日 平成4年(1992)1月31日

(71)出願人 590001706

ダブリュー・アール・グレース・アンド・
カンパニー・コーン
W R GRACE & CO-CONN
アメリカ合衆国ニューヨーク州10036-
7794, ニューヨーク, アベニュー・オブ・
ジ・アメリカス 1114

(72)発明者 吉岡 浩

神奈川県小田原市小竹815-452

(72)発明者 三上 正人

神奈川県茅ヶ崎市赤羽根2349-305

(74)代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外6名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 熱可逆性ハイドロゲル材料

(57)【要約】

【目的】本発明の目的は、低温では水に溶解し、高温では多量の水を保持したハイドロゲルとなる熱可逆性ハイドロゲル材料を提供することにある。

【構成】LCSTを有する温度感応性高分子化合物と水溶性高分子化合物が結合されてなる高分子化合物であって、該LCSTを有する温度感応性高分子化合物部分が一分子内に複数存在する熱可逆性ハイドロゲル材料。

【特許請求の範囲】

【請求項1】LCSTを有する温度感応性高分子化合物と水溶性高分子化合物が結合されてなる高分子化合物であって、該LCSTを有する温度感応性高分子化合物部分が分子内に複数存在する熱可逆性ハイドロゲル材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、物質の分離や医薬品、食品、農薬、化粧品などに利用されるハイドロゲル材料に関する。さらに詳しくは、温度変化によって可逆的にゲル化する熱可逆性ハイドロゲル材料に関する。

【0002】

【従来の技術】熱可逆性ハイドロゲルとしては、従来ゼラチンゲルや寒天ゲルなどが知られている。これらのゲル材料（ゼラチン、寒天）は、高温で水に溶解して水溶液となり、冷却すると多量の水を保持したハイドロゲルとなる。このように、温度変化によって可逆的にゲル化する性質を示すことから、物質の分離や医薬品、食品、農薬、化粧品などに利用されている。しかし、従来知られている熱可逆性ハイドロゲルはすべて、冷却によりゲル化するものであるため、利用範囲が制限されてきた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、低温では水に溶解し、高温では多量の水を保持したハイドロゲルとなる熱可逆性ハイドロゲル材料を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記の目的は、本発明のLCSTを有する温度感応性高分子化合物と水溶性高分子化合物が結合されてなる高分子化合物であって、該LCSTを有する温度感応性高分子化合物部分が分子内に複数存在することを特徴とする熱可逆性ハイドロゲル材料により達成される。

【0005】本発明に用いられるLCSTを有する温度感応性高分子化合物とは、水に対する溶解度温度係数が負を示す高分子化合物であり、低温にて生成する高分子化合物と水分子との水素結合に依存する水和物（オキソニウムヒドロキッド）が高温で分解し、脱水和により高分子化合物同士が凝集し沈殿する特徴を有する。LCST (Lower Critical Solution Temperature) とは、このような温度感応性高分子化合物の水和と脱水和の転移温度をいう（例えば、ハスキンス (M. Haskins) らの J. Macromol. Sci.-Chem., A2 (8), 1441 (1986) 参照）。すなわち、本発明の温度感応性高分子化合物はLCST以下の温度では親水性で水に溶解するが、LCST以上の温度では疎水性となって沈殿し、この変化は可逆的である。本発明においては、上記温度感応性高分子化合物のLCSTが0～90℃、さらには10～50℃であることが好ましい。

【0006】本発明に用いられる温度感応性高分子化合物としては、ポリN置換アクリルアミド誘導体、ポリN置換メタアクリルアミド誘導体およびこれらの共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物などが挙げられる。好ましい温度感応性高分子化合物を以下にLCSTが低い順に列挙する。

【0007】ポリ-N-アクリロイルピペリジン；ポリ-N-n-プロピルメタアクリルアミド；ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド；ポリ-N,N-ジエチルアクリルアミド；ポリ-N-イソプロピルメタアクリルアミド；ポリ-N-シクロプロピルアクリルアミド；ポリ-N-アクリロイルピロリジン；ポリ-N,N-エチルメチルアクリルアミド；ポリ-N-シクロプロピルメタアクリルアミド；ポリ-N-エチルアクリルアミド

上記の高分子化合物は、単一の単量体を重合したものであっても、他の単量体と共重合させたものであってもよい。共重合する単量体は、親水性単量体、疎水性単量体のいずれでも用いることができる。一般的には、親水性単量体と共重合すると生成物のLCSTは上昇し、疎水性単量体と共重合すると生成物のLCSTは下降する。したがって、これらを適宜選択することによっても所望のLCSTを有する高分子化合物を得ることができる。

【0008】親水性単量体としては、N-ビニルピロリドン、ビニルピリジン、アクリルアミド、メタアクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、酸性基を有するアクリル酸、メタアクリル酸およびそれらの塩、ビニルスルホン酸、スチレンスルホン酸など、並びに塩基性を有するN,N-ジメチルアミノエチルメタアクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルメタアクリレート、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0009】一方、疎水性単量体としては、エチルアクリレート、メチルメタアクリレート、グリシジルメタアクリレートなどのアクリレート誘導体およびメタアクリレート誘導体、N-n-ブチルメタアクリルアミドなどのN置換アルキルメタアクリルアミド誘導体、塩化ビニル、アクリロニトリル、スチレン、酢酸ビニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0010】一方、本発明に用いられる水溶性高分子化合物は、水に可溶な高分子化合物であれば特に制限はなく、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリ-N-ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリ-N-メチルアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタアクリレート、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリヒドロキシメチルメタアクリレート、ポリヒドロキシメチルアクリレート、ポリアクリル酸、ポリメタ

クリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸およびそれらの塩、ポリ-N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリ-N,N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリ-N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩などが挙げられる。

【0011】LCSTを有する温度感応性高分子化合物と水溶性高分子化合物との結合は、例えば、いずれかの高分子化合物中に重合性官能基を導入し、他方の高分子化合物を与える単量体を共重合させて行うことができる。また、LCSTを有する温度感応性高分子化合物と水溶性高分子化合物との結合は、温度感応性高分子化合物を与える単量体と、水溶性高分子化合物を与える単量体とのブロック共重合によっても行うことができる。さらに、LCSTを有する温度感応性高分子化合物と水溶性高分子化合物との結合は、あらかじめ両者に反応活性な官能基を導入し、両者を化学反応により結合させることによっても行える。このとき、水溶性高分子化合物中に反応活性な官能基を複数導入する必要がある。

【0012】本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料は、分子内に存在する温度感応性高分子化合物のLCST以下の温度においては、該温度感応性高分子化合物部分、水溶性高分子化合物部分ともに水溶性であるので、完全に水に溶解する。しかし、この水溶液の温度を、分子内に存在する温度感応性高分子化合物のLCST以上の温度に加温すると、該温度感応性高分子化合物部分が疎水性となり、疎水的相互作用によって、別個の分子間で会合する。一方、水溶性高分子化合物部分は、このときでも水溶性であるので、本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料は水中において、温度感応性高分子化合物部分間の疎水性会合部を架橋点とした、三次元網目構造をもつハイドロゲルを生成する。このハイドロゲルの温度を再び、分子内に存在する温度感応性高分子化合物のLCST以下の温度に冷却すると、該温度感応性高分子化合物部分が水溶性となり疎水性会合による架橋点が解放され、ハイドロゲル構造が消失する。このため、本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料は、再び完全な水溶液となる。このように、本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料のゲル化は、分子内に存在する温度感応性高分子化合物のLCSTにおける可逆的な親水性、疎水性の変化に基づくものである。温度変化に対応して完全な可逆性を有する。

【0013】

【実施例】以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明する。

【0014】実施例1

(1) N-アクリロキシスクシンイミドの合成
N-ヒドロキシスクシンイミド11.5g、トリエチルアミン11gをクロロホルム150mlに溶解し、0℃に冷却してアクリロイルクロライド10gを滴下した。0℃で30分間攪拌後、冷蒸留水80mlを加えた。クロ

ロホルム層に無水硫酸マグネシウムを加え脱水、濾過後、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール10mgを加え、溶液を30mlまで濃縮、氷冷し、酢酸エチル3mlとヘキサン20mlの混合溶液を滴下した。析出沈殿を濾集し、酢酸エチル/ヘキサン=1/4の混合溶液で洗浄、さらに酢酸エチル/ヘキサン=1/9の混合溶液で洗浄後、真空乾燥して8.6gのN-アクリロキシスクシンイミドを得た。

【0015】(2) ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド-コ-N-アクリロキシスクシンイミド)の合成
N-イソプロピルアクリルアミド10.2g、N-アクリロキシスクシンイミド1.71gをクロロホルム400mlに溶解、窒素置換後、N,N'-アゾビスイソブチロニトリル0.135gを加え、60℃にて6時間重合させた。濃縮後、ジエチルエーテルに再沈した。凝集、真空乾燥して8.8gのポリ(N-イソプロピルアクリルアミド-コ-N-アクリロキシスクシンイミド)を得た。

【0016】(3) 熱可逆性ハイドロゲル材料Iの調製
ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド-コ-N-アクリロキシスクシンイミド)1.0g、両末端アミノ化ポリエチレンオキシド(分子量6,000;川研ファインケミカル(株)製)0.5gをクロロホルム100mlに溶解し、50℃で3時間反応させた。室温まで冷却後、イソプロピルアミン0.1gを加え、1時間放置した。濃縮後、ジエチルエーテル中に沈殿させた。凝集、真空乾燥して、1.5gの本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料Iを得た。

【0017】(4) 熱可逆的ゲル化試験

熱可逆性ハイドロゲル材料I 0.5gを10mlの蒸留水に氷冷下で溶解した。この水溶液を徐々に加温すると、約30℃以上で流動性を失い、ゲル化した。このゲルを冷却すると、約30℃以下で流動性を取り戻し、再び水溶液に戻った。この変化は可逆的に繰り返し観測された。

【0018】実施例2

(1) ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド-コ-N-アクリロキシスクシンイミド-コ-n-ブチルメタクリレート)の合成
N-イソプロピルアクリルアミド9.61g、N-アクリロキシスクシンイミド1.71g、n-ブチルメタクリレート0.71gをクロロホルム400mlに溶解し、窒素置換後、N,N'-アゾビスイソブチロニトリル0.135gを加え、60℃にて6時間重合させた。濃縮後ジエチルエーテルに再沈した。濾集、真空乾燥して、7.8gのポリ(N-イソプロピルアクリルアミド-コ-N-アクリロキシスクシンイミド-コ-n-ブチルメタクリレート)を得た。

【0019】(2) 熱可逆性ハイドロゲル材料IIの調製
ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド-コ-N-アク

リロキシスクシンイミド- α -ブチルメタクリレート) 1.0 g、両末端アミノ化ポリエチレンオキシド (分子量6,000; 川研ファインケミカル(株)製) 0.5 gをクロロホルム100mlに溶解し、50℃にて3時間反応させた。室温まで冷却後、イソプロピルアミン0.1 gを加え、1時間放置した。濃縮後、ジエチルエーテル中に沈殿させた。濾過、真空乾燥して、1.5 gの本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料IIを得た。

【0020】(3) 熱可逆的ゲル化試験

熱可逆性ハイドロゲル材料II 0.5 gを10mlの蒸留水に氷冷下で溶解した。この水溶液を徐々に加温すると、約20℃以上で流動性を失い、ゲル化した。このゲルを冷却すると、約20℃以下で流動性を取り戻し、再び水溶液に戻った。この変化は可逆的に繰り返し観測され

た。

【0021】

【発明の効果】以上詳しく説明したように、本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料は、特定の温度以下では水溶性、その温度以上ではハイドロゲルとなる。本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料のゲル化は、分子内に存在する温度感応性高分子化合物のLCSTにおける可逆的な親水性、疎水性の変化に基づくものである。温度変化に対応して完全な可逆性を有する。また、上記LCSTは任意に制御可能であるのでゲル化温度も任意に制御できる。このように、本発明の熱可逆性ハイドロゲル材料は従来にない特徴を有するので、物質の分離や医薬品、食品、農薬、化粧品などに広く利用される。

フロントページの続き

(72)発明者 森 有一

神奈川県横浜市金沢区釜利谷町1642-212

B-4